

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K12142

研究課題名(和文) 視覚障害原因疾患に対する人工視覚の電気刺激による視機能回復の検討

研究課題名(英文) Restoration of visual function by electrical stimulation for blind disease

研究代表者

西田 健太郎 (Kentaro, Nishida)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：70624229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年の医学の進歩にも関わらず、効果的な治療がない目の病気が存在する。これらの一つが網膜色素変性症であり、視細胞障害が徐々に減少することで、夜盲や視野障害を発生し、重症例では失明に至る。いくつかの治療法が試みられており、そのうちの一つが人工視覚である。その人工視覚のための新しい電極を作成し評価を行った。今回、ラットで有効性を評価するための実験系を確立し、視細胞障害モデルラットにおいて、従来の電極の半分の直径の電極でも、従来の電極と同じように、電氣的誘発電位を起こすことができた。このことから、この電極が低侵襲な電極として用いることが出来ることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工視覚の有効性を評価するために、ラットに刺激電極を埋植し、適切な参照電極の位置の検索、及び最適化を行った。その結果、視神経電気刺激による誘発電位の特性を見いだした。また、人工視覚では電極による侵襲が問題となるが、今回、従来型と比べて直径が半分の刺激電極を用いて視神経に電気刺激を行い、従来型の刺激電極と同等の誘発電位を得ることが出来たため、この電極を低侵襲な刺激電極として用いることが出来る可能性がある。低侵襲な刺激電極を用いることで、人工視覚がより安全に使用でき、刺激電極が小型になったことから、人工視覚の欠点である分解能の低さを改善できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Despite recent medical developments, some severe eye diseases still have no effective therapy. These diseases include retinitis pigmentosa (RP), which is characterized by a gradual loss of photoreceptors which can cause night blindness and visual field defects and even lead to blindness under severe conditions. Artificial vision is one of the several therapeutic attempt for RP. We evaluated the efficacy of new electrode for our artificial vision system. We established the experimental system for evaluating the efficacy of artificial vision in rats and found that our half diameter stimulating electrode comparing with our conventional electrode can elicit electrical evoked potentials in RCS rat as much as our conventional electrode does. Our result suggests that the half diameter of stimulating electrode can be used as minimally invasive stimulating electrode.

研究分野：眼科学

キーワード：人工視覚

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、根本的な治療法のない網膜色素変性症で失明した患者に対して、網膜、視神経や大脳に電極を埋植し視覚を回復しようという人工視覚が国内外で積極的に行われ、実際に臨床応用されている。これまでの人工視覚の治療において、人工視覚では電気刺激により視覚を誘発させ視機能を向上させるが、人工視覚を埋植して通電した症例では、人工視覚システムを稼働させていないときの視機能が、埋植前と比べて上昇していることがよく経験される。このメカニズムについては、明らかになっていないが、角膜側からの電気刺激である経角膜電気刺激 (Transcorneal electrical stimulation) でも、視神経障害モデルにおける網膜神経節細胞の賦活化作用があると報告されている。これらのことから、我々の人工視覚の電気刺激でも、神経系に対して賦活化作用がある可能性が高い。

我々のグループは、本邦独自の2種類の人工視覚を開発し、臨床応用に至っている。1つは、網膜を刺激するために刺激電極を脈絡膜上に設置する、脈絡膜上 経網膜電気刺激方式 (Suprachoroidal transretinal stimulation:以下 STS) と、もう一つは、視神経に直接刺激電極を埋植する、視神経乳頭刺激方式 (Artificial vision by direct optic nerve electrode:以下 AV-DONE) である。

本研究の目的は、STS 及び AV-DONE による電気刺激が、視覚障害者の原因疾患の上位を占める緑内障、網膜色素変性症、糖尿病網膜症に対して、人工視覚で使用する電気刺激を用いた新しい治療法の可能性を検討することと、治療に用いることができるより低侵襲な刺激電極の開発を行うものである。

### 2. 研究の目的

STS 及び AV-DONE による電気刺激が、視覚障害者の原因疾患の上位を占める緑内障、網膜色素変性症、糖尿病網膜症に対して、人工視覚で使用する電気刺激を用いた新しい治療法の可能性を検討することと、治療に用いることができるより低侵襲な刺激電極の開発を行うものである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 慢性の脳波の観測系の作成

ラットに頭部に慢性観測系を作成し、視覚誘発電位 (VEP: Visual Evoked Potential) を測定できるようにした。

#### (2) 急性緑内障発作モデルラットの作成

5週齢のラットの前房に粘弾性物質を注入し、注入後翌日の眼圧を測定して、落ちている場合は、再度、粘弾性物質を注入して眼圧をあげ、モデルを作成した。

(3) 電気刺激による誘発電位 (EEP: Electrical Evoked Potentials) を測定する際の帰還電極の適正化

ラットに従来型の直径  $50\mu\text{m}$  の AV-DONE の刺激電極を視神経に刺入し、帰還電極を前肢に取った場合と、視神経に取った場合で EEP を測定して適切な帰還電極の位置を決定した。

#### (4) 低侵襲な刺激電極の作成

急性期実験用の直径  $25\mu\text{m}$  の刺激電極を作成した。

#### (5) 低侵襲な刺激電極による各疾患モデルでの EEP の計測

##### 視細胞障害モデル

視細胞障害モデルラットの視神経に直径  $50\mu\text{m}$  と  $25\mu\text{m}$  の AV-DONE の刺激電極を別々に刺入し、(3) で検討した適正化した帰還電極を設置した上で、EEP を計測した。

##### 急性緑内障モデル

(2) で得られた急性緑内障モデルの視神経に直径  $50\mu\text{m}$  と  $25\mu\text{m}$  の AV-DONE の刺激電極を別々に刺入し、(3) で検討した適正化した帰還電極を設置した上で、EEP を計測した。

### 4. 研究成果

#### (1) 慢性の脳波の観測系の作成

慢性の観測電極を頭部に設置し(図1)、長期に測定できるようなカバーを作成して(図2)し、VEPを測定することが出来た(図3)。



図1 慢性の頭部観測電極 図2 観測電極のカバー 図3 正常ラットの VEP

#### (2) 急性緑内障発作モデルラットの作成

正常ラットの前房内に粘弾性物質を注入し、直後に眼圧を  $40\text{mmHg}$  以上に上昇させることが出来た。しかし、翌日には6割で正常値化し、残りのものも徐々に眼圧は下降した。再度、粘弾性物質を前房に注入しても、 $40\text{mmHg}$  以上を1週間以上維持することは困難であった。

(3) 電気刺激による誘発電位 (EEP: Electrical Evoked Potentials) を測定する際の帰還電極の適正化

ラットに従来型の直径 50 $\mu$ m の AV-DONE の刺激電極を視神経に刺入し、帰還電極を前肢に取った場合と、視神経に取った場合で EEP を測定して適切な帰還電極の位置を決定した ( 図 4 )

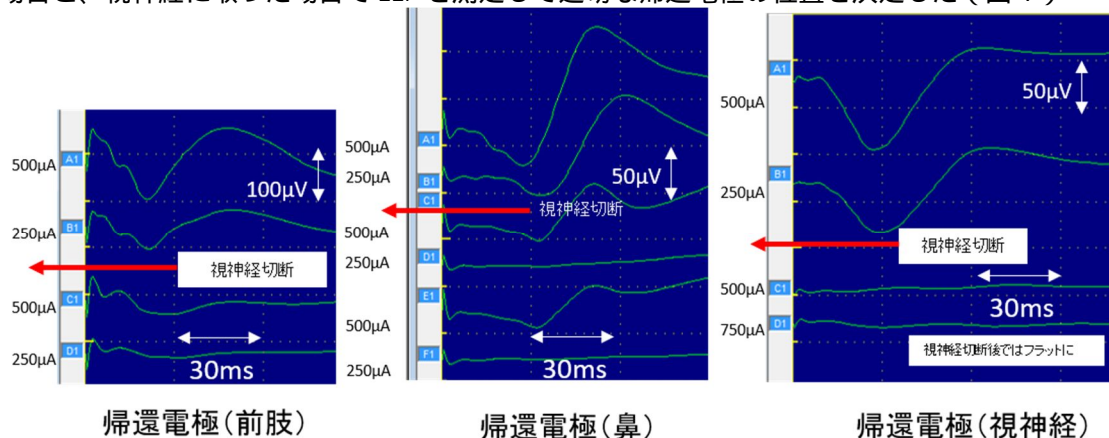


図 4 . 帰還電極を換えた場合の正常ラットの視神経刺激による EEP

帰還電極を前肢や鼻に取った場合は、視神経切断後も EEP が見られていることから筋電図を拾っていることが考えられる。そのため、視神経に帰還電極を取ることにした。

#### ( 4 ) 低侵襲な刺激電極の作成

直径 25 $\mu$ m の刺激電極は脆弱なために、既存の注射針の先端から刺激電極を 500 $\mu$ m 程度出した状態で固定して強度を保った ( 図 5 )

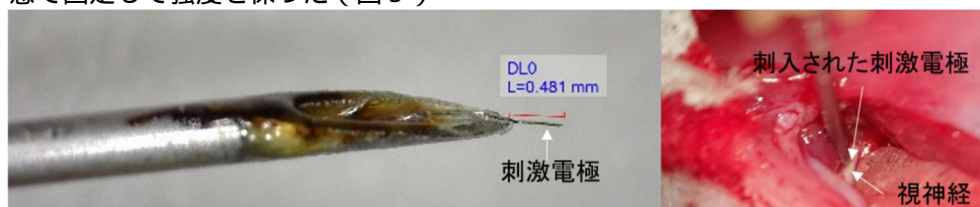


図 5 . 低侵襲な刺激電極

注射針の先端から出た刺激電極 ( 左図 )、注射針自体を固定して視神経に接触した状態を保った ( 右図 )

#### ( 5 ) 低侵襲な刺激電極による各疾患モデルでの EEP の計測

##### 視細胞障害モデル

視細胞障害モデルラットの視神経に直径 50 $\mu$ m と 25 $\mu$ m の AV-DONE の刺激電極を別々に刺入し、帰還電極を視神経に設置した上で、EEP を計測した。( 図 6 )

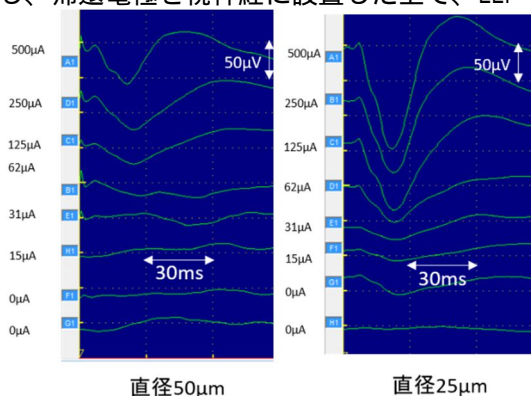


図 6 . 直径の異なる刺激電極を用いた視細胞障害モデルラットの視神経刺激による EEP

直径 50 $\mu$ m の刺激電極と同様の EEP を直径 25 $\mu$ m の刺激電極でも得ることが出来た

##### 高眼圧モデル

( 2 ) で得られた高眼圧モデルラットの視神経に直径 50 $\mu$ m と 25 $\mu$ m の AV-DONE の刺激電極を別々に刺入し、帰還電極を獅子系に設置した上で、EEP を計測した。( 図 7 )

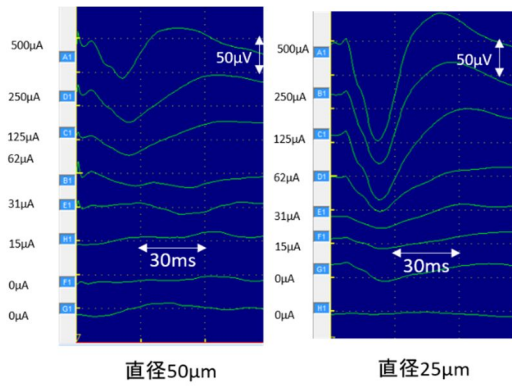


図7 . 直径の異なる刺激電極を用いた高眼圧モデルラットの視神経刺激による EEP  
直径 50 $\mu$ m の刺激電極と同様の EEP を直径 25 $\mu$ m の刺激電極でも得ることが出来た

(まとめ)従来の電極の半分の直径の電極でも、従来の電極と同じように、視細胞障害モデルラットにおいて、電氣的誘発電位を起こすことができた。このことから、この電極が低侵襲な電極として用いることが出来ることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishida Kentaro, Takahashi Shizuka, Sakaguchi Hirokazu, Sato Shigeru, Kanai Masanori, Shiraki Akihiko, Wakabayashi Taku, Hara Chikako, Fukushima Yoko, Sakimoto Susumu, Sayanagi Kaori, Kawasaki Ryo, Nishida Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Impact of photoreceptor density in a 3D simulation of panretinal laser photocoagulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 200-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-021-01945-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Miyoshi Tomomitsu, Endo Takao, Nishida Kentaro, Kishima Haruhiko, Saito Toru, Ito Kunihiro, Ozawa Motoki, Nishida Kohji	4. 巻 10
2. 論文標題 Testing of Newly Developed Wide-Field Dual-Array Suprachoroidal Transretinal Stimulation Prosthesis in Dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 13 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.3.13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kominami Taro, Ueno Shinji, Nishida Kentaro, Inooka Daiki, Kominami Azusa, Kondo Mineo, Terasaki Hiroko	4. 巻 60
2. 論文標題 Electrically Evoked Potentials Are Reduced Compared to Axon Numbers in Rhodopsin P347L Transgenic Rabbits With Severe Photoreceptor Degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 2543 ~ 2543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-26972	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Kentaro, Sakaguchi Hirokazu, Kamei Motohiro, Saito Toru, Fujikado Takashi, Nishida Kohji	4. 巻 22
2. 論文標題 Electrophysiological evaluation of a chronically implanted electrode for suprachoroidal transretinal stimulation in rabbit eyes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 237 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-019-01095-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 西田健太郎 坂口裕和 不二門尚 西田幸二
2. 発表標題 網膜光凝固班での網膜感度の検討
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田健太郎 不二門尚 西田幸二
2. 発表標題 網膜光凝固班での自発蛍光と形態学的検討
3. 学会等名 第27回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田健太郎 高橋静 坂口裕和 川崎良 西田幸二
2. 発表標題 血管新生緑内障に対する汎網膜光凝固術のPhotocoagulation Indexの検討
3. 学会等名 第26回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida K, Sakaguchi H, Kawasaki R, Nishida K.
2. 発表標題 Simulation of panretinal photocoagulation based on the muller cell densities
3. 学会等名 Euretina 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida K, Sakaguchi H, Kawasaki R, Nishida K.
2. 発表標題 Arteriovenous crossing near the fovea in Congenital Retinal Macrovessel
3. 学会等名 Euretina 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida K, Sakaguchi H, Kamei M, Terasawa Y, Fujikado T, Nishida K
2. 発表標題 Comparison between the threshold of new and conventional electrodes of Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation (AV-DONE).
3. 学会等名 3rd International Brain Stimulation Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田健太郎 坂口裕和 川崎良 西田幸二
2. 発表標題 網膜光凝固で破壊されるミュラー細胞数の検討
3. 学会等名 第25回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田健太郎 坂口裕和 白木彰彦 若林卓 原千佳子 崎元晋 福嶋葉子 佐柳香織 佐藤茂 川崎良 西田幸二
2. 発表標題 レーザー治療で破壊される視細胞数が全視細胞数に占める割合のシミュレーション
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kentaro Nishida, Hirokazu Sakaguchi, Motohiro Kamei, Yasuo Terasawa, Takashi Fujikado, Kohji Nishida
2. 発表標題 The threshold of new device for Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical
3. 学会等名 Neuroscience2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関